Aus der Abteilung Innere Medizin I
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. W. Dölle
der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen

MORBUS WHIPPLE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der

MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt
von

HANNELORE ELSE CHARLOTTE DRUMM-WESTHÄUSLER
geb. Westhäusler
aus Kolberg

1980

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549624_0082

Aus der Abteilung Innere Medizin I
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. W. Dölle
der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen

MORBUS WHIPPLE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der

MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt
von

HANNELORE ELSE CHARLOTTE DRUMM-WESTHÄUSLER
geb. Westhäusler
aus Kolberg

1980

Dekan: Professor Dr. H. Heimann
Berichterstatter: Professor Dr. W. Dölle

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Offsetdruck Spengler
Lessingstraße 4 · 7401 Neustetten 1
Telefon (07472) 22145

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	EINLEITUNG: HISTORISCHER ÜBERBLICK	1
2.	LITERATURÜBERSICHT	3
2.1	Ätiologie und Pathogenese	3
2.2	Häufigkeit, Alters- und Geschlechtsverteilung, Heredität, Krankheitsdauer	6
2.3	Prodromalstadium	7
2.3.1	Polyarthritis	7
2.3.2	Bronchitisches Syndrom	8
2.3.3	Intestinale Anamnese	8
2.4	Klinische Symptomatologie	9
2.4.1	Gewichtsabnahme	9
2.4.2	Hypotension	9
2.4.3	Fieber	9
2.4.4	Anämie	9
2.4.5	Ödeme, Aszites	10
2.4.6	Hautveränderungen	10
2.4.7	Lymphknotenschwellungen	10
2.4.8	Hepatosplenomegalie	10
2.4.9	Kardiologische Befunde	10
2.4.10	Arterielle Embolien	11
2.5	Laborbefunde	11
2.5.1	Hämatologische Befunde	11
2.5.2	Intestinale Resorption	11
2.5.3	Blutchemische Befunde	12
2.6	Röntgenbefunde	12
2.6.1	Gastrointestinaltrakt	12
2.6.2	Lymphographie	13
2.7	Neurologische und psychiatrische Befunde	13
2.8	Morphologische Befunde	15
2.9	Therapie und Prognose	16
2.10	Diagnose und Differentialdiagnose	17

		Seite
3.	EIGENE BEOBACHTUNGEN	20
4.	DISKUSSION	29
5.	ZUSAMMENFASSUNG	35
6.	LITERATURVERZEICHNIS	36
	LEBENSLAUF	

1. EINLEITUNG: HISTORISCHER ÜBERBLICK

Im Jahre 1907 beschrieb der nordamerikanische Pathologe G.H. WHIPPLE unter dem Titel "A hitherto undescribed disease characterized anatomically by deposits of fat and fatty acids in the intestinal and mesenteric lymphatic tissues" (110) erstmals eine ungewöhnliche chronische Erkrankung, die klinisch unter dem Bild eines in Schüben verlaufenden progredienten Malabsorptionssyndroms mit vorausgehenden rezidivierenden Arthralgien und massiver Steatorrhoe verläuft. Er schlug für dieses Krankheitsbild den Namen gastrointestinale Lipodystrophie vor. Als wesentliches pathologisch-anatomisches Substrat fand er Fettablagerungen innerhalb der Schleimhaut des Jejunums und der vergrößerten mesenterialen Lymphknoten.

In der Folgezeit erschienen in Unkenntnis der Whipple'schen Arbeit einige Publikationen unter den verschiedensten Bezeichnungen, bei denen es sich wahrscheinlich um Fälle von gastrointestinaler Lipodystrophie gehandelt hat (27,79).

Erst 1939 wiesen REINHART und WILSON (84) mit ihrer Arbeit "Malabsorption of Fat (Intestinal Lipodystrophie of Whipple)" auf die Originalarbeit hin.

1940 erschien mit der Publikation von HENI (49) die erste klinisch orientierte Arbeit in Deutschland.

1949 konnte BLACK-SCHAFFER (8) die ausgeprägte PAS-Affinität eines bereits von WHIPPLE (110) beschriebenen fettfreien Zelltyps mit "schaumigem Protoplasma" und einem "blassen Bläschenkern" aus der Schleimhaut des Jejunums nachweisen; diese Zellen wurden für den Morbus Whipple pathognomonisch.

1953 berichtete PAULLEY (80) erstmals über den erfolgreichen therapeutischen Einsatz von Chloramphenicol. 1958 beschrieb SIERACKI (98) zum ersten Male die sichelförmigen PAS-positiven Einschlüsse im Zytoplasma dieser SPC-Zellen (sickleform particles containing cells). Ebenfalls 1958 wurde mit der Einführung der Dünndarmbiopsie durch BOLT et al. (9)

die Möglichkeit geschaffen, die Krankheit, die bisher bis auf wenige durch Laparoskopie festgestellte Fälle (74) erst durch die Obduktion erkannt wurde, schon zu Lebzeiten zu diagnostizieren. Dadurch wurde die Prognose wesentlich verbessert.

1959 konnten HAUBRICH et al. (45) erstmals durch elektronenmikroskopische Untersuchungen Bakterien innerhalb der SPC-Zellen nachweisen. Bereits WHIPPLE (110) hatte eine bakterielle Genese des Leidens in Erwägung gezogen. Der erfolgreiche Einsatz verschiedener Antibiotika stützte diese These, erklärt jedoch nicht alle klinischen Erscheinungen.

1967 stellten DOBBINS und RUFFIN (25) eine starke Reduzierung der Lymphozyten und Plasmazellen im Stratum proprium mucosae bei florider Whipple'scher Erkrankung fest und nahmen als disponierenden Faktor einen Defekt im Immunsystem an.

2. LITERATURÜBERSICHT

2.1 Ätiologie und Pathogenese

Die Ätiologie des Morbus Whipple ist noch nicht geklärt.

REINHART und WILSON (84) vermuteten eine Störung des Fettstoffwechsels. BLACK-SCHAFFER (8) sah in der Whipple'schen Erkrankung eine Alteration des lymphohistiozytären Gewebes mit extremer Glykoproteidproduktion. COHEN et al. (20) diskutierten eine virale Genese. 1959 konnten HAUBRICH et al. (45) erstmals elektronenmikroskopisch Bakterien innerhalb der SPC-Zellen nachweisen.

In der Folgezeit mehrten sich die Beobachtungen über das Vorkommen von Bakterien im floriden Stadium der Erkrankung (25,60,105). Auch im Prodromalstadium konnten Bakterien nachgewiesen werden (58,104), sowie auch im Remissionsstadium kurz vor Auftreten von Rezidiven (105).

Diese Beobachtungen sprechen dafür, daß die Manifestation des Malabsorptionssyndroms für das Vorkommen von Bakterien im Dünndarm verantwortlich ist (105). Die Manifestation der intestinalen Symptomatik hängt vom Ausmaß der bakteriellen Besiedelung des Dünndarms ab. Eine einheitliche Klassifizierung der beobachteten Erreger gelang bisher nicht.

CHEARS und ASHWORTH (16) wiesen grampositive Bakterien nach. HEILMANN et al. (47) beschrieben gramnegative Keime. CLANCY et al. (17) konnten Streptokokkus-α-Hämolyticus mit defekter Zellwand kultivieren. Außer Streptokokken (99,101) konnten von verschiedenen Untersuchern folgende Erreger isoliert werden: Corynebacterium anaerobium (13,41), Klebsiella (60), Hämophilus influenzae (107), Nocardia (59), Tuberkelbazillen (100) und Actinomyces (69). Es konnte jedoch in keinem Fall nachgewiesen werden, daß diese Erreger die intestinale Erkrankung hervorgerufen hatten. Der erfolgreiche Einsatz von Antibiotika stützte zunächst die These von der bakteriellen Genese der Erkrankung, jedoch erklärt diese nicht alle Erscheinungen.

Immunologische Untersuchungen bei sechs Patienten mit Morbus Whipple ergaben trotz verschiedener Kulturergebnisse gleichartige bakterielle Antigene in den Makrophagen; dieser Befund spricht für einen Erreger (55,57).

Gegen die Infektiosität spricht vor allem das Versagen, die Krankheit vom Menschen auf Versuchstiere zu übertragen (79). Nur CLANCY et al. (17) berichten über die Übertragung eines Erregers auf ein Kaninchen und den Nachweis PAS-positiven Materials in den Makrophagen des Versuchstiers.

TRIER et al. (105) nehmen aufgrund des guten Ansprechens auf antibiotische Therapie an, daß es sich bei den nachgewiesenen Bakterien um einen pathogenetischen Teilfaktor der Erkrankung handelt und daß eine besondere Disposition des Wirtes gegenüber den Bakterien vorliegen muß. Diese sehen DOBBINS und RUFFIN (25) in einem defekten Immunsystem, da Lymphozyten und Plasmazellen im Stratum proprium mucosae während des floriden Stadiums der Krankheit vermindert sind.

Durch Immunfluoreszenzuntersuchungen wiesen CERF et al. (15) nach, daß die Zahl der IgG und IgA synthetisierenden Plasmazellen in der Dünndarmschleimhaut vermindert ist. Auch nach Behandlung und Rückgang der SPC-Zellen bleibt die Zahl der Plasmazellen vermindert. Trotzdem ist der Immunglobulinspiegel im Serum meistens normal (57,71). Leicht erhöhte IgA-Werte wurden bei unbehandelten Patienten beobachtet (69,111), ebenso isolierter IgM-Mangel (71,111).

MARTIN et al. (69) beschrieben bei zwei unbehandelten Patienten erniedrigte IgM- und IgG-Spiegel. Bei Kontrolluntersuchungen in einem Zeitraum von zehn Monaten bis sechzehn Jahren waren die Immunglobuline im Serum normal. Einen erniedrigten Serumspiegel der Komplementkomponente C3 beobachteten BUCHHOLZ et al. (12). Da es jedoch keine Hinweise für komplementbindende Immunkomplexe beim Morbus Whipple gibt, bleibt die Bedeutung des erniedrigten Serum-C3-Spiegels ungeklärt. BUCHHOLZ et al. (12) nehmen hypothetisch einen C3-Abbau durch einen Serumfaktor an.

MARTIN et al. (69) sowie CLANCY et al. (17) fanden keine Änderung der

Komplementkomponente im Serum. Auch für die veränderte zelluläre Immunität bei Patienten mit Morbus Whipple sind nach GROLL et al. (42) Serumfaktoren verantwortlich.

GROLL et al. (42) beobachteten eine verminderte Transformation normaler Lymphozyten in Anwesenheit von Patientenserum.

MAXWELL et al. (71), GROLL et al. (42) sowie MARTIN et al. (69) beschrieben eine Verminderung der Lymphozytentransformation nach Stimulierung mit Phythämagglutinin.

GROLL et al. (42) konnten nachweisen, daß nach Zugabe von normalem Serum die Alteration der Lymphozytentransformation teilweise reversibel war.

KIRKPATRICK et al. (57) dagegen berichten über normale Lymphozytentransformation nach Stimulierung mit Phythämagglutinin und Concanavalin A bei einem unbehandelten Patienten. Auch die Immunreaktion vom verzögerten Typ sind bei Befunden von MARTIN et al. (69) und GROLL et al. (42) vermindert oder fehlen. MARTIN et al. (69) sowie MAXWELL et al. (71) sehen hierin die Ursache der ausgedehnten Bakterienbesiedlung des Dünndarms.

TYTGAT et al. (107), CLANCY et al. (18) sowie KEREN et al. (56) konnten beobachten, daß die Zahl der für die zelluläre Immunität verantwortlichen zirkulierenden T-Lymphozyten bei Patienten im akuten Stadium vermindert war. Die Störungen der zellulären Immunität bildeten sich nach Behandlung zurück (18,107). Diese Beobachtungen machten auch FEURLE et al. (32).

Am Vorkommen bakteriologischer Immunreaktionen beim Morbus Whipple ist auch bei der begrenzten Zahl der bisherigen Beobachtungen nicht zu zweifeln; wie bei den Änderungen der humoralen Immunität handelt es sich meist um eine vorübergehende Störung. Nach neueren Untersuchungsergebnissen (18,107) ist auch die zelluläre Immunität nur vorübergehend gestört. Ob die Änderung der Immunität eine primäre Störung darstellt, ist bisher nicht geklärt.

Ebenfalls ungeklärt sind die Faktoren, die zur Generalisation der Krankheit führen. DOBBINS und RUFFIN (25) konnten bei unbehandelten Patienten Bakterien in den resorptiven Enterozyten nachweisen und nahmen daher an, daß es sich um eine primär enterale Infektion handelt. Der Nachweis von PAS-positiven Speicherzellen in der Lymphe des Ductus thoracicus (104) und von Bakterien im Gefäßendothel (41) lassen an eine lymphogene und hämatogene Aussaat denken.

2.2 Häufigkeit, Alters- und Geschlechtsverteilung, Heredität, Krankheitsdauer

Bei der gastrointestinalen Lipodystrophie handelt es sich um ein seltenes Krankheitsbild. 1974 überblickte MIKSCHE (74) insgesamt 338 Fälle von Morbus Whipple in der Weltliteratur. Am häufigsten betroffen ist die weiße Rasse. In der nordamerikanischen Literatur finden sich Einzelbeobachtungen bei Indianern (63,106) und Negern (100). Männer sind 5 bis 8 mal häufiger betroffen als Frauen (79).

Die Streubreite des Erkrankungsalters liegt zwischen 22 und 74 Jahren mit einem Häufigkeitsgipfel bei 49 Jahren (27). Vereinzelt ist das Krankheitsbild bei Kindern beschrieben worden (5,24,76). Über familiäres Vorkommen berichten lediglich GROSS (43) sowie PUITE und TESLUK (82).

Die Dauer der Whipple'schen Erkrankung schwankte vom Beginn der intestinalen Beschwerden bis zum Tode ohne adäquate Behandlung zwischen wenigen Monaten und fünf Jahren. Das Prodromalstadium mit Polyarthralgien kann der intestinalen Symptomatik um viele Jahre vorausgehen (27). Bei Patienten in höherem Lebensalter fällt eine nur mäßige Progredienz des Krankheitsbildes auf. Auch kommen Fehldiagnosen bei älteren Patienten häufiger vor (46).

2.3 Prodromalstadium

2.3.1 Polyarthritis

In etwa 60 bis 90 % der Fälle bestehen rheumatische Gelenkbeschwerden, die den abdominellen Beschwerden oft um viele Jahre vorausgehen können (4,14,47). Über Fälle ohne Gelenkbeteiligung berichten FALCK et al. (31), GÖBEL (39), TANNER et al. (102), TOWNSEND (106) und TYTGAT et al. (107). Fieber besteht nur selten (27,110).

Die Gelenkerscheinungen können sich in verschiedener Form manifestieren (1,11,14,23,27,37,54,62,67,82):

- als flüchtige, kurzdauernde, isolierte rezidivierende Arthralgien ohne lokale Entzündungszeichen
- als subakute Oligoarthritis, die vorwiegend die großen Gelenke der unteren Extremitäten befällt und gekennzeichnet ist durch rasche Remission und häufige Rückfälle
- als chronische Polyarthritis, die einseitig oder doppelseitig auftreten kann und auch die kleinen Gelenke der Extremitäten befällt; Deformitäten bestehen normalerweise nicht
- als beginnende Spondylarthritis, die mit Lumbago und Rückensteifigkeit einhergeht.

Schon WHIPPLE (110) bemerkte, daß die Gelenkbeschwerden witterungsabhängig sind. Sie sprechen in der Regel nicht auf antirheumatische Therapie an (27). ASSEBURG et al. (3) beschrieben einen Behandlungserfolg mit Indometacin. Versteifungen an Finger- und Zehengelenken beobachteten WHIPPLE (110) und CLEMMESEN (19). PUITE und TESLUK (82) berichten über bechterew-ähnliche Veränderungen der Iliosacralgelenke. In den meisten Fällen zeigen die Röntgenaufnahmen der betroffenen Gelenke entweder normale Verhältnisse oder eine mehr oder weniger ausgeprägte Osteoporose (23). In Einzelfällen wurden an peripheren Gelenken eine leichte Demineralisation und eine Verschmälerung des Gelenkspaltes beobachtet (74). GROSS (43) hat über einen Fall mit Destruktionen an den Fingergelenken berichtet.

Nachweisreaktionen der Rheumafaktoren sind auch nach mehrjährigem Ver-

lauf mit Arthritisphänomen überwiegend negativ (102). Mit Beginn der intestinalen Symptomatik tritt oft eine Besserung der Gelenkbeschwerden ein (27,45).

Purulente Arthritiden sind extrem selten (54). Neben den Gelenkbeschwerden wird häufig über Myalgien der Rückenmuskulatur und im Schulter-Arm-Bereich geklagt (23,27,79,101).

2.3.2 Bronchitisches Syndrom

In etwa 30 % der Mitteilungen wird das Vorliegen eines chronischen Reizhustens mit mehr oder weniger schleimigem bis eitrigem Auswurf angegeben, aufgrund dessen eine Tracheobronchitis angenommen wurde. Röntgenologisch ergibt sich kein Hinweis auf diese Erkrankung (14,27,39, 98).

Bei vielen Patienten tritt das bronchitische Syndrom mit den Gelenkbeschwerden auf. Mit Beginn der gastrointestinalen Symptomatik kann sich das bronchitische Syndrom verschlechtern (93).

2.3.3 Intestinale Anamnese

Als Kardinalsymptome des Morbus Whipple gelten schleichend beginnende, uncharakteristische, zunächst diffuse Bauchbeschwerden, die bald begleitet werden von zeitweise intermittierenden Durchfällen, Abnahme des Körpergewichtes, zunehmender Schwäche und allgemeiner Leistungsinsuffizienz (27,79,95).

Die Patienten klagen in der Frühphase selten über Appetitlosigkeit, Übelkeit und Brechreiz; später geben die meisten Nausea und Inappetenz sowie postprandiale Schmerzen an (27). Es kommt zur schubweisen oder kontinuierlichen Entwicklung eines progressiv verlaufenden Malabsorptionssyndroms (79).

Die Stühle sind voluminös, breiig bis wässrig, übelriechend und silb-

rig-glänzend (79). In einzelnen Fällen sind Ulcera duodeni und ventriculi in der Anamnese beschrieben (14,32,106). KIRKPATRICK et al. (57) sehen hierin jedoch einen Zufallsbefund, da in Gewebeproben von Ulcusrändern die für den Morbus Whipple pathognomonischen PAS-positiven Makrophagen nicht nachweisbar waren.

Meläna und Darmblutungen sind selten (3,30,82,113). Dagegen ist occultes Blut im Stuhl häufiger nachweisbar (79). Das abdominelle Beschwerdebild kann so schwerer Natur sein, daß klinisch und röntgenologisch Subileus und akutes Abdomen angenommen werden (65,66).

Der Morbus Whipple kann jedoch auch ohne abdominelle Beschwerden und Diarrhoe einhergehen (14,32,42,75,95,107). Auch Fälle mit vorangehender Obstipation sind beschrieben (27,49,84).

2.4 Klinische Symptomatologie

2.4.1 Gewichtsabnahme

Gewichtsabnahme bis zur Kachexie kommt in 70 bis 100 % der beschriebenen Fälle vor (79) und wird auch bei Patienten ohne intestinale Symptomatik beschrieben (4,13,14,29,39,42,75,107).

2.4.2 Hypotension

Bei den meisten Patienten entwickelt sich im Verlauf der Erkrankung eine Hypotension mit systolischen Blutdruckwerten um 100 mmHG (13,14, 39,79).

2.4.3 Fieber

Typisch für den Morbus Whipple sind rezidivierende Fieberschübe (29, 34,42,79,82,100,110).

2.4.4 Anämie

Eine Anämie findet sich in über 90 % der Fälle; fast immer handelt es

sich um eine mikrozytäre hyperchrome Anämie, zum Teil bedingt durch gastrointestinale Blutungen (3,13,23,27,29,79,95,107).

2.4.5 Ödeme, Aszites

Periphere Ödeme als Ausdruck eines Eiweißmangels gehören zu den weniger häufigen Befunden (13,17,74,79,102,107). In 30 % der Fälle entwickelt sich ein Aszites als Teilerscheinung einer Polyserositis (27, 30,37,74,79).

2.4.6 Hautveränderungen

Hautveränderungen finden sich in über 50 % der beschriebenen Fälle. Sie sind Ausdruck der Resorptionsstörungen. Der Hautturgor ist meistens herabgesetzt; das Kolorit ist oft schmutzig-grau und es besteht eine bräunliche Pigmentierung (13,14,23,27,29,30,32,37,40,42,79,106, 107,113). Petechien und flächenhafte subkutane Blutungen an den Extremitäten wurden vereinzelt beobachtet (37,110). Blutungen der Mundschleimhaut sind sehr selten (49). Über rezidivierende Pyodermien berichtet GÖBEL (39). Eine subkutane noduläre Retikuloendotheliose konnten RUTISHAUSER und de WECK (90) beobachten.

2.4.7 Lymphknotenschwellungen

Lymphknotenschwellungen gehören zu den häufigeren Symptomen beim Morbus Whipple (14,17,23,28,36,37,40,42,74,79,100,110).

2.4.8 Hepatosplenomegalie

Hepatosplenomegalien sind beim Morbus Whipple nicht häufig (27,79). CAUGHEY (14) berichtet über eine geringgradige Hepatosplenomegalie in fortgeschrittenem Stadium des Morbus Whipple, ebenso GOLD et al. (40) und GROLL et al. (42). GÖBEL (39) erwähnt eine Hepatomegalie.

2.4.9 Kardiologische Befunde

Mc ALLISTER et al. (72) berichten über Untersuchungen an 19 Patienten mit Morbus Whipple, von denen zehn klinische Befunde in Form von systolischen Geräuschen, Perikardreiben und unspezifischen EKG-Verände-

rungen aufwiesen. Auch nach OTTO (79) finden sich als Autopsiebefunde in 60 % der Fälle Perikarditiden, die zu Lebzeiten jedoch meistens nicht festgestellt wurden.

2.4.10 Arterielle Embolien

Periphere arterielle Embolien sind lediglich in einem Fall beschrieben (10).

2.5 Laborbefunde

2.5.1 Hämatologische Befunde

In etwa 90 % der Fälle wird eine mikrozytäre hyperchrome Anämie beobachtet (13,23,27,28,39,42,79) und eine Leukozytose mit Linksverschiebung wird häufig festgestellt (1,23,40,79). Eine zeitweilige Eosinophilie, wie sie schon WHIPPLE (110) 1907 beschrieben hatte, wird in etwa 20 % der Fälle beobachtet. Knochenmarksbefunde werden selten mitgeteilt. Es wird berichtet über eine ausgeprägte Hemmung der Erythropoese bei normaler Eisenspeicherung (14), Hyperplasie der roten und weißen Vorstufen mit einer geringfügigen Vermehrung der Plasmazellen (42), sowie über eine megaloblastäre Dysplasie in der Granulopoese, wie sie für Folat- und Vitamin-B_{12}-Mangel charakteristisch ist (25). Die BSG ist immer stark erhöht (29,79)

2.5.2 Intestinale Resorption

Das häufigste und damit wichtigste Symptom bei Morbus Whipple ist die Steatorrhoe, die manchmal sehr ausgeprägt sein kann (4,14,27,38,79, 100). In manchen Fällen ist die erhöhte Stuhlfettausscheidung erst durch eine Fettbelastung nachzuweisen.

Ebenfalls häufig ist eine gestörte Resorption von D-Xylose (14,27,37, 38,42,43,47,79,100). Vielfach läßt sich auch eine Vitamin-B_{12}-Fehlresorption feststellen (27,43,78). Vitamin A- und ß-Carotin im Serum sind meistens vermindert (79,100). KASPER (53) erklärt den Vitamin-A-Mangel

als Folge eines Pankreasfermentmangels.

In Eiweißbilanzuntersuchungen konnte die Erhöhung des Stickstoffgehaltes der Faeces festgestellt werden (27,79,16).

2.5.3 Blutchemische Befunde

In den meisten Fällen besteht eine Hypalbuminämie (3,4,14,61,79), die durchschnittlichen Werte liegen nach OTTO (79) bei 2,5 bis 2,6 g/ml. Ursache hierfür ist der intestinale Eiweißverlust (61) und eine herabgesetzte hepatische Synthese (4,61) sowie eine verminderte Resorption von Aminosäuren (4).

Die Werte für Serumeisen, Kalium und Calcium sind in der Regel erniedrigt (4,27,47,74,79,107). Auch findet sich meist eine Hypercholesterinämie (4,14,27,79). Der Folatspiegel ist ebenfalls vermindert (14,79).

Immunelektrophoretische Untersuchungen zeigen in der Regel einen normalen Serumspiegel an Immunglobulinen (69,79,107). Selten ist IgA erniedrigt (69). GROLL et al. (42) beschrieben einen isolierten IgM-Mangel.

Über fehlende Immunreaktionen vom verzögerten Typ berichten GROLL et al. (42) sowie MARTIN et al. (69). Immunfluoreszenzuntersuchungen von antinukleären Faktoren waren negativ (69).

2.6 Röntgenbefunde

2.6.1 Gastrointestinaltrakt

Im akuten Stadium findet sich als Zeichen einer Malabsorption eine schneeflockenartige Ballung des Kontrastmittels als "deficiency pattern" (28,47,96), die auf Tonus-, Motilitäts- und Sekretionsstörungen zurückzuführen ist und ein segmentiertes, klecksiges Füllungsbild ergibt (96). In etwa 80 % der Fälle wird ein verbreitertes, gewulstetes, unregelmäßiges Schleimhautrelief mit Faltenverdickung sowie eine Er-

weiterung der Schlingen beschrieben (51,74,81,92,96). Außerdem finden sich Randdefekte und rundliche Pelotteneffekte an der Mesenterialansatzstelle des Jejunums, die durch vergrößerte Mesenteriallymphknoten verursacht werden. Diesen Befund halten FRIČ et al. (36) für pathognomonisch.

SCHÖNER (96) schlägt zur indirekten Darstellung eines Teils dieser Lymphknoten die Duodenographie in Hypotonie vor. Die Kontrastmittelpassage kann verkürzt oder verlängert sein (23,92).

Röntgenologische Veränderungen am Dickdarm sind beim Morbus Whipple selten. SCHATZKI (92) berichtet über einen Fall mit Befall des Coecums. FALCK et al. (31) beschrieben eine mäßiggradige Dickdarmdivertikulose, SCHÖNER (96) beobachtete entzündliche Veränderungen des Colon descendens und Sigmas. Die röntgenologischen Veränderungen bilden sich unter Antibiotikatherapie weitgehend zurück (81).

2.6.2 Lymphographie

GOLD et al. (40) beschrieben als lymphographischen Befund beim Morbus Whipple stark vergrößerte retroperitoneale Lymphknoten. SAHI et al. (91) stellten lymphographisch die Vergrößerung der inguinalen und iliacalen Drüsen mit lacunären Speicherdefekten fest. Die Befunde lassen jedoch eine Unterscheidung zwischen primär lymphatischen oder metastatischen Veränderungen nicht zu.

2.7 Neurologische und psychiatrische Befunde

Bei etwa 10 % der Patienten führt die Whipple'sche Erkrankung zu einem Befall des zentralen Nervensystems (93).

Häufigste Symptome des cerebralen Morbus Whipple sind ein amnestisches Syndrom mit Desorientierung, Merkfähigkeits- und Gedächtnisverlust, Blicklähmung, Myoklonien und Nystagmus (33). Weniger häufig werden synkopale und generalisierte cerebrale Anfälle, Ruhe- und Intentionstremor, Hörverlust, Polydipsie und Polyphagie beobachtet (34).

Im Elektroenzephalogramm werden unspezifische Allgemeinveränderungen festgestellt (32,106). SCHLIEP et al. (93) berichten erstmals über eine Parentrhythmie als Zeichen einer Hirnstammschädigung.

Häufig beginnt die neurologische Symptomatik mit Sehstörungen aufgrund einer retrobulbären Neuritis, die in eine Opticusatrophie übergehen kann (52). KNOX et al. (58) beobachteten einen Fall mit Visusminderung infolge beidseitiger Ophthalmopathie und Papillenödem; Gelenkbeschwerden bestanden schon einige Jahre zuvor. STOUPEL et al. (99) berichten über einen Patienten mit einem eineinhalb Jahre anhaltenden neurologischen Syndrom, das mit einer Trigeminusneuralgie begann, die von Myoklonien, Hemispastik, beidseitiger Abducensparese und Schluckstörungen gefolgt wurde. TESLER et al. (104) beobachteten einen Fall mit depressiver Symptomatik, die gleichzeitig mit den intestinalen Beschwerden einsetzte. GROLL et al. (42) berichten über Depressionen, die gleichzeitig mit den Gelenkbeschwerden auftraten und nach Abklingen der intestinalen Whipple-Symptomatik nach antibiotischer Behandlung weiterbestanden.

MOORTHY et al. (75) berichten über einen Patienten mit präseniler Demenz, Ophthalmoplegie und Fokalmyoklonien bei nur gering ausgeprägter intestinaler Symptomatik.

FEURLE et al. (32) beschrieben drei Fälle mit psychoorganischem Syndrom, Blicklähmung, Nystagmus, Myoklonien und Papillenödem. Die Symptomatik bildete sich gleichzeitig mit den intestinalen Beschwerden unter antibiotischer Therapie zurück.

SCHLIEP et al. (93) konnten zwei Patienten beobachten, bei denen die neurologische und psychiatrische Symptomatik im Vordergrund stand. Beide Patienten hatten eine körperlich begründbare Psychose mit unzureichender Orientierung. Ferner fielen Störungen des Gedächtnisses, der Merkfähigkeit, des Bewußtseins und des Schlaf-Wach-Rhythmus sowie Schluckstörungen und bei einem Patienten atrophische Paresen an allen Gliedmaßen und eine Tetraspastik auf. Bei beiden Patienten konnte eine Polyneuropathie nachgewiesen werden; an der Muskulatur und an den peripheren Nerven konnten jedoch die für den Morbus Whipple charakteristi-

schen morphologischen Befunde nicht erhoben werden.

Für eine neurologische Manifestation des Morbus Whipple spricht der Nachweis von PAS-positiven Ependymzellen im Liquor (34). Die Dünndarmbiopsie kann in diesen Fällen negativ sein (33).

2.8 Morphologische Befunde

Makroskopisch stellt sich die befallene Dünndarmschleimhaut mit zahlreichen weißlich-gelblichen Stippchen von Stecknadelkopfgröße bedeckt dar, die zum Teil konfluieren. Die stippchenfreie Schleimhaut erscheint rauh-granuliert und zeigt infolge erhöhter Verletzlichkeit punktförmige Blutungen (30,70). Diese Veränderungen konnten auch auf dem Peritoneum und der Leberoberfläche beobachtet werden (37).

Lichtmikroskopisch finden sich eine Zottenatrophie (70,77), Lymphangiektasien im Stroma (30,70,94). Mucosa und Submucosa sind als Folge der Chylusstauung in den Lymphbahnen verdickt (94). In der Lamina propria und auch in der Submucosa finden sich in der ganzen Länge des Dünndarms PAS-positive Makrophagen als wesentliches pathognomonisches morphologisches Substrat des Morbus Whipple (27,35,45,60,64,68,73,74,77,79,94).

Elektronenmikroskopisch wurden vor allem im Stratum proprium mocosae oft rasenartig extrazellulär gelagerte, meistens grampositive Bakterien nachgewiesen (4,27,60,77,79,97,113). Es handelt sich bei diesen um stäbchenförmige Mikroorganismen, die eine Länge von 1,5 bis 2,5 μ haben (105).

Diese Bakterien liegen teils frei in der interzellulären Substanz, teilweise von Zelldetritus umgeben, teilweise auch in den Enterozyten (4). PAS-positive Zellen und Bakterien sind auch in mesenterialen und peripheren Lymphknoten, in Leber, Milz, Herz, Pleura, Gehirn, Liquor, Ovarien, Nieren, Nebennieren, Skelettmuskulatur, Knochenmark und Synovialmembranen nachgewiesen worden, wo sie zum Teil in der Interzellu-

lärsubstanz, teilweise auch in Zellen des Bindegewebes lagen (4,5,33, 42,45,64,68,76,77,82,93).

Im Stadium der Remission nach antibiotischer Behandlung sind elektronenoptisch keine Bakterien mehr nachweisbar; dagegen lassen sich PAS-positive Makrophagen auch nach jahrelanger Remission noch nachweisen (77,79).

2.9 Therapie und Prognose

Vor dem Einsatz von Antibiotika verlief die Whipple'sche Erkrankung immer letal. Unter der Annahme, daß die Krankheit zum rheumatischen Formenkreis gehöre, wurden zunächst Corticosteroide und ACTH eingesetzt, jedoch ohne wesentlichen Erfolg (43).

PAULLEY (80) wies 1952 - noch vor dem elektronenoptischen Nachweis von Bakterien - erstmals auf den erfolgreichen Einsatz von Chloramphenicol hin. Seitdem wurde meistens eine rapide Besserung der intestinalen Symptomatik nach therapeutischem Einsatz zahlreicher Chemotherapeutika beobachtet, unter anderem von Tetracyclin (14,34,39,58,83,113), Penicillin-G und Streptomycin (29,103,113), Ampicillin (22,47), Aureomycin, Erythromycin (13,50) sowie Sulfamethoxazol-Trimethroprim (29, 103). Auch der erfolgreiche Einsatz von Streptomycin mit Isoniacid und Paraaminosalizylsäure wurde beobachtet (29,100).

Corticosteroide sollten nur noch zur Unterstützung der Antibiotikatherapie eingesetzt werden (29,50). OTTO (79) empfiehlt als Mittel der Wahl Tetracyclin in Kombination mit anabolen Steroiden, die möglicherweise eine Sklerosierung der Dünndarmschleimhaut verhindern, da unter langfristiger Antibiotikabehandlung die Entwicklung einer Fibrose oder eine Kollagenisierung der Dünndarmschleimhaut beobachtet worden war.

Bei der neurologischen Symptomatik und Nachweis von SPC-Zellen im Liquor empfiehlt FEURLE (33) den Einsatz liquorgängiger Antibiotika. In milde verlaufenden Fällen der gastrointestinalen Lipodystrophie können

Spontanremissionen vorkommen (43,44).

Unter Antibiotikatherapie konnten zwar langfristige Remissionen beobachtet werden, Dauerheilungen ließen sich jedoch nicht erzielen.

RUFFIN et al. (88) berichten über Rezidive bei sieben von zehn mit Antibiotika behandelten Patienten. Die Remissionsphasen dauerten von 2 Monaten bis 10 Jahren. TRIER et al. (105) beobachteten Tetracyclinresistenz bei einem Rezidiv; in diesem Fall war Penicillin wirksam.

Im Gegensatz zur raschen klinischen Besserung, die meistens schon eine Woche nach Behandlungsbeginn einsetzt (74), gehen die morphologischen Veränderungen am Dünndarm nur langsam zurück. Etwa drei Wochen nach Therapiebeginn sind im Stratum proprium mucosae und in der Submucosa keine Bakterien mehr nachweisbar (58). Die Dünndarmzotten haben jedoch erst nach einem Jahr ein normales Aussehen (79). Einzelne Makrophagen mit bakteriellen Abbauprodukten können über Jahre nachweisbar sein (69).

Da die Defizitsymptome bei der Whipple'schen Erkrankung im Vordergrund stehen, ist in den meisten Fällen eine symptomatische Therapie erforderlich. Es werden fettarme und eiweißreiche Diät, Elektrolyt-, Eisen- und Vitaminsubstitution und Gabe von Humanalbumin empfohlen (27,79).

2.10 Diagnose und Differentialdiagnose

Die Diagnose der Whipple'schen Erkrankung wird am schnellsten durch endoskopische Inspektion und durch eine möglichst weit distal entnommene Dünndarmbiopsie gestellt (34,79), da das Ileum immer, das Jejunum in 95 % und das Duodenum in 58 % der Fälle befallen ist, wie sich bei Obduktionen ergeben hat (70).

Pathognomonisch sind die lichtmikroskopisch nachweisbaren SPC-Zellen, Makrophagen mit PAS-positiven sichelförmigen Einschlüssen.

Zur Ergänzung dieser Befunde und zur Verlaufskontrolle sollten elektro-

nenmikroskopische Untersuchungen zum Nachweis von Bakterien im Stratum proprium mucosae durchgeführt werden. Auch im Prodromalstadium kann der Nachweis von SPC-Zellen und Bakterien bereits gelingen (104).
Das Wiederauftreten von Bakterien geht dem klinisch manifesten Rezidiv um längere Zeit voraus (105). Ein negativer histologischer Befund schließt die Krankheit jedoch nicht aus (14,35).

Differentialdiagnostisch ist aufgrund der im Vordergrund stehenden Intestinalsymptomatik mit profusen Diarrhoen, Gewichtsverlust und zunehmender allgemeiner Schwäche in erster Linie die einheimische Sprue in Betracht zu ziehen (79). Sie geht jedoch im Gegensatz zum Morbus Whipple weder mit Polyarthralgien noch mit einem bronchitischen Syndrom einher. Occultes Blut ist nicht nachweisbar. Die Anämie ist bei der Sprue makrozytär (79).

Maligne Tumoren des Gastrointestinaltraktes lassen sich meist röntgenologisch nachweisen, während es für den Morbus Whipple charakteristische Röntgenbefunde nicht gibt. Auch chronische Entzündungen wie Colitis ulcerosa oder Enteritis regionalis lassen sich röntgenologisch und endoskopisch ausschließen (34,109).

Eine exokrine Pankreasinsuffizienz läßt sich meist durch Vorgeschichte und Funktionsdiagnostik abgrenzen (34).

Die beim Morbus Whipple häufig in peripheren Lymphomen, Leber und Milz nachgewiesenen Epithelzellgranulome lassen oft zunächst an einen Morbus Hodgkin, Morbus Boeck oder Tuberkulose denken (34).

Bei Patienten mit Magenresektion kann die intestinale Symptomatik als Syndrom der zuführenden Schlinge mißdeutet werden.
Treten Kachexie und Hyperpigmentierung der Haut zusammen auf, ist ein Morbus Addison in Erwägung zu ziehen; hier setzt sich jedoch die Hyperpigmentierung auf die Schleimhaut fort (34).

Bei der cerebralen Verlaufsform des Morbus Whipple sind Erkrankungen des Zentralnervensystems wie Wernicke-Enzephalopathie, Kreuzfeld-Jakob'sche oder Alzheimer'sche Erkrankung oder Tumoren auszuschließen (93).

Bei atypischen rheumatologischen Krankheitsbildern und unklaren Fieberschüben sollte man auch bei fehlender Malabsorption eine Whipple'sche Erkrankung frühzeitig in Erwägung ziehen (26).

3. EIGENE BEOBACHTUNGEN

Fall 1

Der Patient F. H. war bei der stationären Aufnahme im August 1966 59 Jahre alt. Familienanamnese unauffällig, Eigenanamnese bis auf einen Hundebiß im Januar 1966 mit nachfolgender Tetanusprophylaxe ohne Besonderheiten. Sieben Wochen vor der Aufnahme war in einem auswärtigen Krankenhaus ein seit drei Monaten bekanntes Duodenalulcus, das perforiert war, übernäht worden. Der Patient hatte die Operation gut überstanden, klagte aber seitdem über Sodbrennen. Drei Wochen nach der Operation bekam er Teerstühle und heftige Kreuzschmerzen; acht Tage vor der stationären Aufnahme war Bluterbrechen aufgetreten. Der Patient klagte über Appetitmangel und vermehrten Durst. Der Stuhlgang war bis zum Einsetzen der Teerstühle gelegentlich obstipiert gewesen.

Klinischer Befund:
Der Patient befand sich in sehr schlechtem Allgemein- und Ernährungszustand. Haut und sichtbare Schleimhäute waren schlecht durchblutet. Die Haut zeigte ein grau-gelbliches Kolorit. Es bestand eine leichte Dyspnoe. Der Patient hatte eine substernal reichende atemverschiebliche Struma nodosa. Axillär war beidseits ein etwa linsengroßer Knoten zu tasten. Die Lungengrenzen waren kaum atemverschieblich. Perkutorisch fand sich über beiden Lungen sonorer Klopfschall, auskultatorisch bronchovesikuläres Atemgeräusch sowie mittelblasige feuchte Rasselgeräusche über beiden Lungenunterfeldern. Das Herz war perkutorisch nicht verbreitert, Aktion regelmäßig, tachycard (112/min). Ein uncharakteristisches Systolicum war über allen Ostien mit Punktum maximum über der Herzspitze zu hören. Der Blutdruck war mit 160/100 mmHG erhöht. Am Abdomen fand sich eine reizlose Narbe nach Ulcusübernähung. Es bestand ausgeprägter Meteorismus; die Leber war gerade unter dem Rippenbogen tastbar und druckempfindlich. Die Milz war nicht palpabel. Beide Nierenlager waren klopfempfindlich, ebenso die Lendenwirbelsäule. Bei der Untersuchung der Extremitäten filen Uhrglasnägel und eine Zyanose der Zehen auf. Alle Gelenke waren frei beweglich.

Rektaler Befund:
Sphinktertonus schwach, äußere und innere Hämorrhoiden. Prostata walnußgroß, weich bis mittelhart, etwas heller Stuhl, am Handschuhfinger kein Blut.

Laborbefunde:
Hb 6,5 %, Ery 2,2 Mill., Retikulozyten 34 %o, Leukozyten 17400, Thrombozyten 27000, Normozyten 19. Im Differentialausstrich 2 Myelozyten, 1 hypersegmentierter Granulozyt, 6 atypische Zellen, 30 Stabkernige, 26 Segmentkernige, 2 Eosinophile, 27 Lymphozyten, 5 Monozyten. Es bestand eine Anisozytose und Poikilozytose. BSG mit 32/58 mmWG erhöht. Alkalische Phosphatase 300 ME, saure Phosphatase 2,0 ME, LDH 1720 ME, GOT 24 ME? GPT 9 ME, Bilirubin 2,4 mg% (direkt 1,0 mg%), Gerinnungszeit 4'14", Cholesterin 152 mg%, Kreatinin 1,2 mg%, Harnstoff 182 mg%, Harnsäure 13,6 mg%, Calcium 3,8 mval, Phosphor 4,2 mg%, Natrium 145 mval, Kalium 4,2 mval, Chlor 100 mval.
Serumelektrophorese und Immunelektrophorese waren normal Sternalpunktat: Im zellreichen Mark fielen sehr viele atypische unreife Zellen, zum Teil mit vakuoligen Zytoplasma, zum Teil mit schwachem Zytoplasma, ferner 2 bis 3 Kernvakuolen auf. Es fanden sich praktisch keine normalen erytropoetischen und granulopoetischen Zellelemente, dagegen zahlreiche speichernde Retikulumzellen mit extrem hoher Aktivität hydrolytischer Fermente. Die cytochemische Untersuchung ergab PAS-positive Rundzellen und Speicherzellen (Pathologisches Institut der Universität Tübingen, Direktor Prof. Dr. A. Bohle).

Röntgenbefunde: Aufhellungen im Bereich des linken Schulterblattes, des Os ilium, Os sacrum, der Symphyse und der Sitzbeinäste.

Elektrokardiogramm:
Sinustachycardie, mittlere Steillage mit ausgeprägter peripherer Niederspannung. Leichte Erregungsrückbildungsstörungen über der Herzhinterwand und im Bereich der Herzspitze. Auch rechts präcoridla mäßiggradige Endstreckenveränderungen. Insgesamt uncharakteristischer Befund.

Verlauf:
Der Patient erhielt flüssige hochkalorische Kost. Am zweiten stationären Tag erlitt er plötzlich einen Kreislaufkollaps. Er wurde mit Dex-

tran, Bluttransfusionen, Strophantin, Norfenefrin und Tetracyclin behandelt. Am nächsten Tag kam der Patient im Linksherzkreislaufversagen ad exitum.

Aufgrund des Sternalpunktats nahm man zunächst eine Speicherkrankheit an; dies hätte die Anämie durch Markverdrängung und die Ausschwemmung unreifer Zellelemente erklärt.

Der Obduktionsbefund (Pathologisches Institut der Universität Tübingen, Direktor Prof. Dr. A. Bohle) entsprach jedoch einer intestinalen Lipodystrophie mit ausgeprägter Mucopolysaccharidspeicherung in den submucösen, intramuralen und subserösen Lymphgefäßen des Dünndarms, den mesenterialen Lymphknoten, sowie vereinzelt in Herden mononukleärer Zellen der rechten Herzkammer, den Lungenbifurkationslymphknoten und des Knochenmarks. Stärkere Lipidablagerungen fanden sich in den Lymphgefäßen des Dünndarms, nur sehr wenig in den Mesenteriallymphknoten und den genannten mononukleären Zellansammlungen des Herzens und der Bifurkationslymphknoten der Lunge, stärker in retikulären Zellen des Knochenmarks. Weitere Autopsiebefunde: frisches, knapp pfenniggroßes Duodenalulcus 3,5 cm aboral des Pylorus; Dilatation beider Herzkammern; akutes Lungenödem; seröse Pleuraergüsse beidseits; substantielles Lungenemphysem; schwere eitrige Bronchitis; Bronchopneumonie in beiden Lungenunterlappen; chronische Stauungsleber mit herdfärmiger, teils zentraler, teils peripherer feintropfiger Leberepithelverfettung; starke Schwellung der von Kupfer'schen Sternzellen und einzelne frische herdförmige Leberzellnekrosen; Struma colloides nodosa mit regressiven Veränderungen.

Fall 2

Der 60jährige Patient A. L. wurde im Mai 1971 erstmals wegen Verdachts auf exsudative Enteropathie stationär aufgenommen, nachdem er zuvor in einem auswärtigen Krankenhaus wegen seit etwa eineinhalb Jahren zunehmend aufgetretener Diarrhoen und Gewichtsverlust erfolglos behandelt worden war. Aus der Anamnese ist zu erwähnen, daß er als Kind vermutlich Rachitis hatte. Im Krieg hatte er eine Hepatitis und eine schwere

Ruhr sowie in Kriegsgefangenschaft eine Dystrophie. Als Wehrdienstbeschädigung ist eine Fermentschwäche nach Ruhr anerkannt.
1964 wurde wegen eines blutenden Ulcus duodeni eine Magenresektion nach Billroth II durchgeführt. Danach fühlte er sich bis Anfang 1970 gesund und leistungsfähig. Seitdem seien zunächst Schmerzen an beiden Ellenbogengelenken aufgetreten. Seit Oktober 1970 vermehrt dickbreiige Stühle und starker Gewichtsverlust.

Bei einer im Frühjahr 1971 in einem auswärtigen Krankenhaus durchgeführten Probelaparotomie fand sich eine verhärtete und kleinhöckerig derb veränderte Leber, histologisch eine großtropfige Verfettung. Außerdem fanden sich zahlreiche kirsch- bis kastaniengroße Lymphknoten im Bereich der Mesenterialwurzel, die histologisch ein Granulationsgewebe mit Schaumzellen und Riesenzellen vom Fremdkörpertyp ergaben.

Aufnahmebefund:
Der Patient befand sich in stark reduziertem Allgemein- und Ernährungszustand (Gewicht 44 kg bei einer Größe von 172 cm), Blutdruck 95/55 mmHG, Puls 80/min. Temperatur normal Atrophische schuppende Haut mit vermindertem Turgor. Atrophische Zunge. An Herz und Lunge kein auffälliger Befund. Leber 1 1/2 Querfinger unterhalb des rechten Rippenbogens tastbar. Milz nicht palpabel. Nierenlager nicht klopfempfindlich.

Bei der rektalen Untersuchung unauffällige Prostata. Mäßiger Klopfschmerz der Lendenwirbelsäule. Reibegeräusche in Ellenbogen- und Kniegelenken. Neurologischer Befund unauffällig.

Röntgenbefunde:
Im Thoraxbild Rarefizierung der Lungengefäßzeichnung, in beiden Lungenfeldern einzelne Aufhellungsfiguren. Verdacht auf Emphysemblasen. Herzkonfiguration unauffällig. Zustand nach Basalpleuritis rechts.
Brust- und Lendenwirbelsäule: Strähnige Osteoporose mit Deckplatteneinbruch von L3. Osteoporose des Beckens mit mäßiger Coxarthrose, Verkalkung der Aorta und der großen Beckengefäße. Magen-Darm-Passage: Unauffällige Ösophagus-Cardia-Passage ohne auffälliges Schleimhautrelief im Bereich des Magenstumpfes. Es füllt sich nur die abführende Schlinge, die zuführende Schlinge kommt nicht zur Darstellung.

Kontrasteinlauf des Colons:
Umschriebene Sigmadivertikulose, sonst kein eindeutiger pathologischer Befund.

Laborbefunde:
Hb 11,2 g%, Ery 4,4 Mill., HbE 27,7 pg, Leukozyten 10800, davon Stabkernige 7 %, Segmentkernige 84 %, Eosinophile 3 %, Basophile 1 %, Lymphozyten 3 %, Monozyten 2 % sowie toxische Granulationen; Anisozytose. Thrombozyten mit 102000 normal. Blutungszeit mit 5'2" verlängert. Quickwert mit 31 % erniedrigt, nach Substitution mit Vitamin K normal. Werte für Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, Bilirubin, GPT, LDH, LAP, Amylase, saure Phosphatase und Prostataphosphatase im Normbereich. Serumeiweiß mit 5,5 g/100 ml erniedrigt, ebenso Albumin mit 48,7 %. Gamma-Globulin mit 26,4 % erhöht. GOT mit 25 IE und alkalische Phosphatase mit 300 IE erhöht. Kalium mit 3,2 mval, Calcium mit 3,6 mval und Phosphor mit 2,6 mval erniedrigt. Werte für Natrium und Chlor normal. Serumeisenspiegel mit 16 µg/100 ml erniedrigt. AST, Latextest, Rheumafaktoren und LE-Test normal. Bei den Vitaminspiegelbestimmungen im Blut deutliche Verminderung von ß-Carotin (9 µ%). Vitamin C 0,08 mg%. Vitamin E 0,44 mg%.
In der Immunfluoreszenz Nachweis von unspezifischen Antikörpern gegen glatte Muskulatur, kein Hinweis für eine Kollagenose. Bei der quantitativen Immunglobulinbestimmung Vermehrung von IgA (659 mg) bei normalem IgG- und IgM-Wert. Schillingtest mit 2 % stark erniedrigt, nach Zugabe von Intrinsicfaktor normal. Xyloseausscheidung mit 5 % ebenfalls stark erniedrigt. Die Fettbelastung mit Butter sowie mit mittelkettigen Triglyceriden ergaben keinen Hinweis auf eine gestörte Fettresorption. Der Gordon-Test zeigte ein deutliches Eiweißverlustsyndrom (in 4 Tagen 14,3 g% ausgeschieden). Tuberkulintest negativ.
Stuhluntersuchung: Occultes Blut im Stuhl wurde nicht gefunden. Fett war mikroskopisch nachweisbar, Stärke- und Muskelfasern konnten nicht nachgewiesen werden. Die Stuhlmenge war mit 748 g/24 h erhöht, ebenso die Stuhlfettkonzentration mit 43,6 g/24 h.
Im Leber-Milz-Szintigramm etwas große normalgeformte Leber, normalgroße Milz. Im Pankreasleberszintigramm mit ^{75}Se Methionin und ^{198}Au keine sichere Aktivitätsanreicherung im Pankreas. Durch Rektumbiopsie

Nachweis einer chronischen Proktitis. Kein Nachweis für Amyloid. Mäßige Kollagenfaservermehrung.

Verlauf:
Nach der Aufnahme im Mai 1971 wurde eine Therapie mit glutenfreier Kost, Fermentsubstitution, parenteralen Vitamingaben, seit Ende Juni 1971 mit Steroiden, seit Anfang Juli zusätzlich mit Tetracyclin durchgeführt. Zunächst kam es noch zu einer weiteren Verschlechterung mit Abnahme des Körpergewichtes auf 36 kg. Anfang Juli traten Zeichen einer zusätzlichen schweren Leberschädigung mit Anstieg der Transaminasen und des Bilirubins sowie der Cholostaseenzyme auf, die sich erst sehr langsam im Verlauf von fünf Monaten normalisierten. Das Australia Antigen war negativ. Die Ursache dieser Leberschädigung dürfte auf eine Vitamin-A-Überdosierung zurückzuführen sein (112). Die Leberpunktion am 21.12.71 ergab die histologische Diagnose einer chronischen Hepatitis mit starker periportaler Fibrose und Ausbildung einzelner Bindegewebssepten sowie einer mittelschweren herdförmigen mittel- bis großtropfigen Leberepithelverfettung und schwerer intrahepatischer Cholostase (Pathologisches Institut der Universität Tübingen, Direktor Prof. Dr. A. Bohle).

Nach Absetzen aller eventuell leberschädigenden Medikamente und Umstellung der Diät auf eiweißreiche Kost kam es dann zu einer raschen Besserung mit kontinuierlicher Gewichtszunahme bis auf zuletzt 53 kg bei Rückgang der Stuhlentleerungen. Ende November 1971 kam es zu einem plötzlichen massiven fieberhaften Harnwegsinfekt mit Nachweis von Paracolibakterien in der Urinkultur, der mit Chloramphenicol behandelt wurde. In dieser Zeit klagte der Patient über vermehrte Rückenschmerzen, die wahrscheinlich weniger auf die Pyelonephritis als auf die ausgeprägte Osteoporose der Wirbelsäule zurückzuführen waren. Wegen einer zunehmenden umschriebenen Rötung der rechten Gesichtshälfte wurde der Patient in der Universitäts-Hautklinik Tübingen (Direktor Prof. Dr. W. Schneider) vorgestellt. Es wurde eine Probeexcision entnommen, die den histologischen Befund eines Lupus erythematodes chronicus discoides der Haut ergab (Pathologisches Institut der Universität Tübingen, Direktor Prof. Dr. A. Bohle).

Zusammengefaßt handelte es sich bei dem Patienten um ein Malabsorptions-

syndrom mit Eiweißverlustsyndrom und Störung der Resorption für Fett, Kohlehydrate, Vitamine und Eisen. Differentialdiagnostisch wurde ein Morbus Whipple in Erwägung gezogen. Das histologische Bild des vor der Aufnahme excidierten abdominellen Lymphknotens hätte dafür gesprochen. Man nahm jedoch eher eine allgemeine Schleimhautschädigung des oberen Intestinums an. Auch die früher durchgemachte Ruhr sowie die Magenresektion 1964 konnten zur Entstehung der Malabsorption beigetragen haben. Gegen Ende des siebenmonatigen stationären Aufenthaltes war eine deutliche Besserung eingetreten. Der Xylosetest war wieder normalisiert und die Hypovitaminose war beseitigt. Es wurde eine Fortführung der Enzym-, Vitamin- und Eisensubstitution sowie eiweißreiche Ernährung vorgeschlagen.

Nach sechs Monaten wurde der Patient zu einer Kontrolluntersuchung erneut stationär aufgenommen. Er befand sich in ausreichendem Allgemeinzustand; sein Befinden hatte sich erheblich gebessert. Blutdruck, Puls und Temperatur waren normal. Mit 56 kg hatte der Patient seit dem letzten stationären Aufenthalt 3 kg zugenommen. Die durchgeführten Laboruntersuchungen ergaben Normalwerte. Im EKG hatten sich die Zeichen der Linksherzüberlastung im Vergleich zur Voruntersuchung im Mai 1971 zurückgebildet.

Die Thoraxaufnahme zeigte keine Änderung im Vergleich zum Vorbefund. Röntgenaufnahmen der Brust-, Lenden- und Halswirbelsäule zeigten erneut die deutliche Osteoporose sowie eine eindeutige Höhenverminderung des 6. Brustwirbels, Grund- und Deckplatteneinbrüche und eine Höhenverminderung des 3. und 4. Brustwirbelkörpers.

Bakteriologisch wurden im Mittelstrahlurin Enterokokken nachgewiesen, die gut auf Ampicillin, Erythromycin und Penicillin G empfindlich waren. Die Behandlung mit Enzympräparaten wurde fortgesetzt.

Im Januar 1973 wurde der Patient wieder zu einer Kontrolluntersuchung für zehn Tage aufgenommen. Er hatte sich seit der letzten Untersuchung völlig gesund gefühlt und 2 kg an Gewicht zugenommen. Er hatte zweimal am Tag Stuhlgang von normaler Konsistenz. Bei der klinischen Untersuchung fanden sich keine pathologischen Befunde. Der Blutdruck war mit

150/80 mmHG normal. Das EKG war unauffällig. Bei den Laborbefunden waren rotes Blutbild und Differentialausstrich, BSG, Serumeisen, Elektrolyte, Serumenzyme, Serumbilirubin, Retentionswerte und Serumcholesterin im Normbereich. Der Schillingtest war unauffällig. Die Stuhlfettausscheidung pro Tag lag zwischen 10,8 und 20,3 g und war damit noch erhöht. Der Vitamin-E-Spiegel war mit 0,75 γ% und der ß-Carotinspiegel mit 60 γ % erniedrigt. Der Vitamin-C-Spiegel war mit 0,90 γ% normal, ebenso der Xylosetest. Diesmal wurde bei dem Patienten eine perorale Dünndarmbiopsie durchgeführt. Histologisch fanden sich in der Jejunalschleimhaut PAS-positive Makrophagen im Schleimhautstroma wie bei Morbus Whipple (Pathologisches Institut der Universität Tübingen, Direktor Prof. Dr. A. Bohle).

Aufgrund der Anamnese und dieses Befundes wurde bei dem Patienten jetzt ein Morbus Whipple als gesichert angesehen. Er wurde weiterhin mit Enzympräparaten sowie mit Vitamin D und Calcium behandelt.

Im Dezember 1973 erfolgte wieder eine Kontrolluntersuchung. Bis auf gelegentliche Rückenschmerzen als Ausdruck der ausgeprägten Osteoporose war der Patient beschwerdefrei. Bei der Aufnahme wog er 59,5 kg; der Allgemeinzustand war gut. Er hatte täglich einmal Stuhlgang von normaler Konsistenz.

Die klinische Untersuchung war bis auf eine Klopf- und Bewegungsschmerzhaftigkeit im Bereich der Lendenwirbelsäule unauffällig. RR 140/90 mmHG, Puls 80/min. Es bestand eine Steatorrhoe (Stuhlfettausscheidung zwischen 11,8 und 21,5 g/24 h). Serumcholesterin mit 253 mg% erhöht. Alle übrigen Laborwerte normal. Der Schillingtest und der Xylosetest waren wiederum unauffällig. Tolbutamidtest und Conardtest fielen pathologisch aus; damit bestand ein latenter Diabetes mellitus. Bei der Laktose- und Saccharosebelastung konnte keine Resorptionsstörung nachgewiesen werden.

Da sich der Patient in ausgezeichnetem Kräftezustand befand und das Gewicht seit der letzten Untersuchung konstant geblieben war, wurde die bisherige Behandlung fortgesetzt.

Bei der nächsten Vorstellung im November 1974 wog der Patient 60 kg.

Er befand sich in sehr gutem Allgemeinzustand und war seit der letzten Untersuchung völlig beschwerdefrei gewesen. Es wurde eine Punktion der Leber durchgeführt. Histologisch wurde immer noch eine cholostatische Hepatose festgestellt, die als Ausdruck der früher durchgemachten schweren Malabsorption gedeutet wurde (Pathologisches Institut der Universität Tübingen, Direktor Prof. Dr. A. Bohle). Das Cholezystogramm war unauffällig. Die Stuhlmengen lagen im oberen Normbereich. Die Stuhlfettmenge war noch deutlich erhöht. Xylose- und Schillingtest waren normal. Der Vitamin-E-Spiegel war mit 0,75 γ% leicht und der ß-Carotinspiegel mit 34 γ% stark erniedrigt.

Eine perorale Eisenbelastung zeigte eine geringgradige Resorptionsstörung. Es wurde nochmals eine Dünndarmbiopsie durchgeführt. Diesmal fanden sich regelrecht ausdifferenzierte Zotten- und Kryptenepithelien. Im Stratum proprium fand man nur lockere bis mitteldichte Ansammlungen von Lymphozyten, Plasmazellen und einzelnen segmentkernigen Leukozyten. PAS-positive Histiozyten ließen sich im Stratum proprium nicht nachweisen. Auch eine Lymphangiektasie lag nicht vor. Es handelte sich um eine Dünndarmschleimhaut ohne pathologische Veränderungen (Pathologisches Institut der Universität Tübingen, Direktor Prof. Dr. A. Bohle). Somit war die Krankheit ins Stadium der Vollremission gekommen. Bei der letzten Kontrolle im März 1977 hatten sich auch die Serumvitaminspiegel sowie die Stuhlmenge und die Stuhlfettausscheidung normalisiert. Es bestand ein subklinischer Diabetes mellitus, der mit Diät behandelt wurde. Eine weitere Therapie erschien nicht erforderlich.

4. DISKUSSION

Wir konnten in einem Zeitraum von 11 Jahren (1966 bis 1977) zwei Fälle von gastrointestinaler Lipodystrophie beobachten. Es handelte sich um männliche Patienten im Alter von 59 und 60 Jahren. Das Manifestationsalter liegt damit in der von DRUBE (27) ermittelten Streubreite. Ein Prodromalstadium mit Polyarthralgien kann den abdominellen Beschwerden bis zu 13 Jahren vorausgehen (47).

Beim Patienten A. L. waren etwa zehn Monate vor Beginn der intestinalen Symptomatik Schmerzen in beiden Ellenbogengelenken aufgetreten, die sich mit Einsetzen der Diarrhoe besserten, wie dies auch von COPEMAN (21), DRUBE (27) und OTTO (79) mitgeteilt wird. Röntgenaufnahmen der Hals- und Brustwirbelsäule sowie des Beckens zeigten eine Osteoporose, wie sie auch DELCAMBRE (23) beobachtete. Bei dem Patienten F. H. setzten gleichzeitig mit den abdominellen Beschwerden etwa drei Wochen vor der stationären Aufnahme heftige Kreuzschmerzen ein. Röntgenologisch fand sich eine leichte Demineralisation im Bereich der Schulterblätter, des Os ilium und Os sacrum beidseits sowie der Symphyse und der Sitzbeinäste. MIKSCHE (74) berichtet über ähnliche Befunde. Myalgien der Rückenmuskulatur und im Schulter-Arm-Bereich, wie sie von DELCAMBRE (23) und SWASH (101) beschrieben werden, gaben beide Patienten nicht an.

Ein bronchitisches Syndrom, wie es in etwa 30 % der Mitteilungen beschrieben wird (14,27,39), konnten wir bei beiden Patienten nicht feststellen.

Als wichtigste Symptome des Morbus Whipple gelten schleichend beginnende abdominelle Beschwerden, intermittierende Durchfälle, Gewichtsverlust und allgemeine Leistungsminderung, wie wir sie auch beim Patienten A. L. beobachten konnten. Bei dem Patienten F. H. entwickelte sich das Krankheitsbild ungewöhnlich rasch innerhalb von sieben Wochen. Die abdominellen Beschwerden setzten ein mit Appetitmangel, Gewichtsverlust und Teerstühlen nach der Übernähung eines perforierten Ulcus duodeni. Über Darmblutungen berichten DOBBINS und RUFFIN (25), EWERS et

al. (30) und ISBELL et al. (51). Ulcera duodeni und ventriculi werden beschrieben von CAUGHEY und BYWATERS (14), GLAUBITT et al. (38) und TESLER et al. (104).

Auch beim Patienten A. L. wurde wegen eines blutenden Ulcus duodeni eine Magenresektion nach Billroth II sechs Jahre vor Einsetzen der Durchfälle und des Gewichtsverlustes durchgeführt. Etwa sechs Monate nach Beginn der Gelenkbeschwerden setzte der Patient vermehrt dickbreiige Stühle ab. Vereinzelt wird über Fälle berichtet, die ohne abdominelle Beschwerden oder Obstipation einhergehen (27,49,84); auch der Patient F. H. gab bis auf gelegentliche Obstipation keine Stuhlunregelmäßigkeiten in der Vorgeschichte an.

Starker Gewichtsverlust wird in den meisten Fällen beobachtet und kommt auch bei Patienten ohne abdominelle Symptomatik vor (4,13,14,29,37,42, 75,107). Unsere beiden Patienten befanden sich in sehr schlechtem Allgemein- und Ernährungszustand. Der Patient A. L. wog bei einer Größe von 175 cm 44 kg. Er nahm in den ersten Monaten bis zum Beginn der Corticosteroid- und Antibiotikatherapie trotz intensiver Substitutionsbehandlung weitere 9 kg ab.

Eine Hypotension, wie sie sich im Verlauf der Erkrankung bei den meisten Patienten entwickelt (13,14,39,79), konnten wir bei dem Patienten A. L. feststellen; der systolische Blutdruckwert lag zwischen 80 und 90 mmHG. Nach dem Abklingen der intestinalen Symptomatik kam es zu einem Anstieg auf 140/40 mmHG. Im Fall des Patienten F. H. war der Blutdruck mit 160/100 mmHG erhöht. Rezidivierende Fieberschübe, wie sie für die Whipple'sche Erkrankung typisch sind (29,34,42,79,82,100, 110) konnten wir bei beiden Patienten nicht beobachten.

Eine Anämie, wie sie in über 90 % der Fälle beschrieben wird (79), konnten wir in beiden Fällen feststellen.

Periphere Ödeme als Ausdruck eines Eiweißmangels (13,17,74,102,107) sowie Aszites (27,30,37,79) gehören zu den selteneren Befunden; bei dem Patienten A. L. bestand ein leichtes Unterschenkelödem am linken Bein; der Patient F. H. hatte keine peripheren Ödeme. Aszites war in beiden

Fällen nicht feststellbar.

Als Ausdruck der Resorptionsstörungen finden sich in über 50 % der Fälle Hautveränderungen (13,14). Der Patient F. H. hatte ein grau-gelbliches Hautkolorit; es bestanden Petechien an den Armen, wie sie GAERTNER et al. (37) und WHIPPLE (110) ebenfalls beobachteten. Bei dem Patienten A. L. fiel eine atrophische schuppende Haut mit vermindertem Turgor auf. Im Gesicht bestand ein histologisch gesicherter Lupus erythematodes chronicus discoides. Lymphknotenschwellungen, die zu den häufigeren Symptomen der Whipple'schen Erkrankung gehören (14,17,23, 28,37,40,42,67,79,100,110) konnten wir beim Patienten A. L. nicht feststellen. Im Fall F. H. fanden sich linsengroße Lymphknoten in beiden Axillen. Hepatosplenomegalien wurden von CAUGHEY et al. (14), GOLD et al. (40) sowie GROLL et al. (42) beschrieben. Eine leichte Hepatomegalie bestand bei unseren beiden Patienten. Die Milz war in beiden Fällen nicht palpabel.

Uncharakteristische cardiologische Befunde in Form von systolischen Geräuschen, Pericardreiben und unspezifischen EKG-Veränderungen konnten MC ALLISTER et al. (72) an 10 von 19 Patienten mit Morbus Whipple feststellen. Unter Patient F. H. hatte ein uncharakteristisches Systolicum über allen Ostien mit Punctum maximum über der Herzspitze. Bei dem Patienten A. L. war der cardiologische Befund unauffällig. Nach OTTO (79) finden sich in 60 % der Fälle autoptisch Perikarditiden; im Fall F. H. fand sich bei der Autopsie kein Anhalt für eine Pericarditis.

Eine mikrozytäre hypochrome Anämie wird in etwa 90 % der Fälle beobachtet (13,23,27,28,39,42,79). Beim Patienten F. H. bestand eine ausgeprägte normochrome Anämie mit Ausschwemmung zahlreicher Normoblasten ins periphere Blut sowie eine Anisozytose und Poikilozytose. Gleichzeitig bestand eine stärkere Retikulozytose, auch unreife Granulozytenvorstufen traten auf.

Bei dem Patienten A. L. bestand eine leichte normochrome Anämie, eine Leukozytose mit Linksverschiebung, wie sie häufig mitgeteilt wird (1, 23,40,79), konnten wir in beiden Fällen beobachten. Eine Eosinophilie, wie sie in etwa 20 % der Fälle beschrieben wird (79), sahen wir bei beiden Patienten nicht.

Der Knochenmarksbefund von F. H. zeigte praktisch keine normalen erythropoetischen und granulopoetischen Zellelemente. Eine ausgeprägte Hemmung der Erythopoese beschrieben auch CAUGHEY et al. (14). Im Fall F. H. fanden sich im Knochenmark zahlreiche speichernde Retikulumzellen neben einer Vermehrung zahlreicher atypischer unreifer Zellen, die eine extrem starke Aktivität hydrolytischer Fermente zeigten. Aufgrund dieses Befundes nahm man zunächst eine Retikuloxanthomatose an. Eine Vermehrung der Plasmazellen, wie sie HELLWIG et al. (48) beschrieben, wurde nicht beobachtet.

In beiden Fällen wurde nur eine mäßige Beschleunigung der Blutsenkungsgeschwindigkeit beobachtet, während sie sonst immer stark erhöht ist (29,79).

Als häufigstes und wichtigstes Symptom bei der Whipple'schen Erkrankung gilt die Steatorrhoe; auch bei unserem Patienten A. L. bestand eine deutlich vermehre Fettausscheidung im Stuhl. Die Resorption von D-Xylose ist häufig gestört (14,27,37,38,42,43,47,79,100); beim Patienten A. L. war die Xyloseausscheidung deutlich erniedrigt. Auch eine Vitamin-B_{12}-Fehlresorption, wie sie sich vielfach feststellen läßt (27, 33,78) konnte bei diesem Patienten durch einen pathologischen Schillingtest nachgewiesen werden. Die Serum-Werte von Vitamin A und ß-Carotin waren wie in den meisten Fällen vermindert (79,100). Auch eine Erniedrigung des Serumspiegels von Vitamin C und Vitamin E konnten wir im Fall A. L. feststellen. Ein deutliches Eiweißverlustsyndrom ist fast immer nachweisbar (27,79,16). Auch bei dem Patienten A. L. konnte dies durch den Gordon-Test nachgewiesen werden.

Eine Hypalbuminämie, wie sie in den meisten Fällen besteht (3,4,14,61, 79) lag bei beiden beobachteten Patienten vor.
Die Werte für Serumeisen, Kalium und Calcium sind meistens erniedrigt (4,27,47,74,79,107). Beim Patienten A. L. waren Serumeisen, Kalium und Calcium deutlich erniedrigt. Im Fall F. H. war der Calcium-Wert erniedrigt, der Kaliumwert war normal. Der Serum-Eisenwert wurde nicht bestimmt. Eine deutliche Hypocholesterinämie fand sich beim Patienten A. L., wie auch sonst häufig mitgeteilt wird (4,14,27,79).

Immunelektrophoretische Untersuchungen zeigen meist einen normalen Serumspiegel an Immunglobulinen (69,79,107); auch beim Patienten F. H. war der immunelektrophoretische Befund unauffällig. Beim Patienten A. L. ergab die immunelektrophoretische Untersuchung eine Vermehrung von IgA bei normalem IgG- und IgM-Wert. Über leicht erhöhte IgA-Werte im Serum berichten auch MARTIN et al. (69) sowie SCHLIEP et al. (93). In der Immunfluoreszenz konnten bei dem Patienten A. L. unspezifische Antikörper gegen glatte Muskulatur nachgewiesen werden. Dieser Befund wurde bisher in der Literatur noch nicht mitgeteilt.

Röntgenuntersuchungen des Gastrointestinaltraktes zeigen nach Berichten von DRUBE (28), HEILMANN et al. (47) und SCHÖNER (96) im akuten Stadium eine schneeflockenartige Ballung des Kontrastmittels und in etwa 80 % der Fälle ein verbreitertes und gewulstetes unregelmäßiges Schleimhautrelief mit Faltenverdickung und einer Erweiterung der Schlingen (51,74,81,92,96). FRIČ et al. (36) beschrieben durch vergrößerte Mesenteriallymphknoten verursachte Randdefekte und Pelotteneffekte an der Mesenterialansatzstelle des Jejunums. Diese Veränderungen konnten wir im Fall A. L. nicht feststellen. Dagegen fand sich eine Sigmadivertikulose, wie sie auch FALCK et al. (31) beschrieben.

Neurologische und psychiatrische Befunde treten nach SCHLIEP et al. (93) in etwa 10 % der Fälle auf. Bei unseren Patienten ergaben sich keine auffälligen neurologischen und psychiatrischen Befunde. Als auffällige morphologische Befunde ergaben sich im Fall des Patienten F. H. autoptisch und im Fall A. L. Bioptisch Lymphangiektasien im Dünndarm, Zottenatrophie und zelluläre Fettspeicherung, wie dies von EWERS et al. (30), MASSARRAT et al. (70) und SCHMITT et al. (94) ebenfalls festgestellt wurde.

Als pathognomonisches morphologisches Substrat fanden sich in unseren beiden Fällen PAS-positive Makrophagen in der Lamina propria und in der Submucosa des Dünndarms. Beim Patienten F. H. fanden sich darüberhinaus mononukleäre Zellen mit PAS-positiver Reaktion in den Bifurkationslymphknoten der Lunge, in den Mesenteriallymphknoten, im Myokard und im Knochenmark, wie dies auch HAUBRICH et al. (45), CHEARS und ASHWORTH (16) sowie AUST und SMITH (5) feststellen konnten.

Der Patient A. L. wurde zunächst wegen des schlechten Allgemeinzustandes symptomatisch mit fettarmer, eiweißreicher Diät, Elektrolyt- und Vitaminsubstitution und Humanalbumin behandelt, wie dies von DRUBE (27) und OTTO (79) empfohlen wird. Weiterhin erhielt der Patient über fünf Monate Tetracyclin in Kombination mit anabolen Steroiden; OTTO (79) empfiehlt dies als Therapie der Wahl. Unter dieser Behandlung kam es bei dem Patienten A. L. zu einer schnellen Besserung des Krankheitsbildes. Drei Jahre nach der Tetracyclintherapie und kurzfristiger Behandlung mit Chloramphenicol wegen eines Harnwegsinfektes konnten bioptisch keine pathologischen Veränderungen an der Jejunalschleimhaut mehr festgestellt werden.

Dieser Befund steht im Gegensatz zu den Untersuchungsergebnissen von OTTO (79) und OLIVA et al. (77), die PAS-positive Makrophagen auch nach jahrelanger Remission noch feststellen konnten.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Anhand von zwei eigenen Beobachtungen wird die Problematik der Whippleschen Erkrankung dargestellt.

Die Krankheit, von der vorwiegend Männer der weißen Rasse im mittleren Lebensalter befallen werden, geht einher mit einem Malabsorptionssyndrom, dem polyarthritische Beschwerden um viele Jahre vorausgehen können. In etwa 10 % der Fälle führt das Leiden zu einem Befall des Zentralnervensystems mit neurologischer und psychiatrischer Symptomatik.

Die Diagnose stützt sich auf den Nachweis der pathognomonischen PAS-positiven Makrophagen, den sogenannten SPC-Zellen im Biopsiematerial der Dünndarmschleimhaut. Diese SPC-Zellen konnten in fast allen Organen und Geweben, sowie vereinzelt auch im Liquor und in der Synovialmembran nachgewiesen werden. Zur Sicherung der Diagnose sollten elektronenmikroskopische Untersuchungen zum Nachweis bakterieller Strukturen in den SPC-Zellen und im Stratum proprium mucosae durchgeführt werden.
Diese elektronenoptisch erkennbaren Bakterien stellen einen wesentlichen ätiologischen Teilfaktor der Krankheit dar. Trotzdem handelt es sich beim Morbus Whipple nicht um eine Infektionskrankheit. Für die Manifestation des Leidens werden Störungen der humoralen und zellulären Immunität verantwortlich gemacht. Ob die Alteration des Immunsystems primärer oder sekundärer Natur ist, ist bisher ungeklärt.

Die Prognose der Krankheit, die früher immer letal verlief, hat sich seit dem Einsatz von Antibiotika allein oder in Kombination mit Corticosteroiden erheblich verbessert. Remissionen bis zu zehn Jahren wurden beschrieben. Während der Remission kann es jedoch zu lokalen Rezidiven wie auch zum Befall anderer Organe kommen, so daß man von einer Dauerheilung noch nicht sprechen kann.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. ALBOUY, R., P. BENE, J. POULETTY: Les rhumatismes d'origine digestive. Concours med. 94, 538 (1972)

2. AMMON, H.V.: Resorption und Malabsorption von Fetten und Gallensäuren. Leber, Magen, Darm 7, 140-148 (1977)

3. ASSEBURG, U., B. KIENECKER, G. MANITZ: Meläna bei M. Whipple. Z. Gastroenterol. 11, 547-552 (1973)

4. ATEFIE, K., A. GANGL, G. GRABNER, L. STOCKINGER: Klinische und morphologische Verlaufsbeobachtung der Lipodystrophia intestinalis (M. Whipple). Leber, Magen, Darm 5, 256-264 (1975)

5. AUST, CH.H., E.B. SMITH: Whipple's disease in a 3-month old infant with involvement of the bone marrow. Amer. J. Clin. Path. 37, 66-74 (1962).

6. BALAZS, M., B. LOCZKA, I. KOVACS: Über die Whipple'sche Krankheit anhand eines mit Licht- und Elektronenmikroskop diagnostizierten und kontrollierten Falles. Orvosi Hetilap 120, 279-282 (1979)

7. BINDER, H.J., D.C. HERTING, V. HURST, S.C. FINCH, H.M. SPIRO: Tocopherol deficiency in man. New Engl. J. Med. 273, 1289-1297 (1965)

8. BLACK-SCHAFFER, B.: The tinctoral demonstration of a glycoprotein in Whipple's disease. Proc. Soc. Exp. Biol. 72, 225-229 (1949)

9. BOLT, R.F., H.M. POLLARD, L. STANDAERT: Transoral small-bowel biopsy as an aid in the diagnosis of malabsorption states. New Engl. J. Med. 259, 32-35 (1958)

10. BONNEVILLE, B., P. VASSALI, J.M. CORMIER, J.P. BENHAMOU, R. FAUVERT: Maladie de Whipple et embolies arterielles multiples. Arch. Mal. Appar. Dig. 51, 731-736 (1962)

11. BOUTELIER, D.: Manifestations articulaires au cours des maladies du grêle et du côlon. Rev. Prat. (Paris) 17, 757-772 (1967)

12. BUCHHOLZ, K., J. MAINTZ, H.F. OTTO: Klinisch-immunologische und elektronenmikroskopische Untersuchung bei Morbus Whipple. Klin. Wschr. 52, 672-679 (1974)

13. CAROLI, J., C. JULIEN: La maladie de Whipple, conception actuelle de sa cause, de son diagnostic et de son traitement. Rev. Prat. (Paris) 15, 599-606 (1965)

14. CAUGHEY, D.E., E.G.L. BYWATERS: The Arthritis of Whipple's Syndrome. Ann. Rheum. Dis. 22, 327-335 (1963)

15. CERF, M., D. HUREZ, C. MARCHE, CH. DEBRAY: Etude des plasmocytes de l'intestin grêle au cours de la maladie de Whipple. Presse Med. 78, 2127-2130 (1970)

16. CHEARS, W.C., C. ASHWORTH: Electron microscopic study of the intestinal mucosa in Whipple's disease, demonstration of encapsulated bacilliform bodies in the lesion. Gastroenterology 41, 129-138 (1961)

17. CLANCY, R.L., W.A.F. TOMKINS, T.J. MUCKLE, H. RICHARDSON, W.E. RAWLS: Isolation and Characterization of an Aetiological Agent in Whipple's Disease. Brit. Med. J. 1975 III, 568-570

18. CLANCY, R.L., T.J. MUCKLE, D. de JESUS, D. STEVENS: Characteristics of the immune response in a patient with Whipple's disease. Aust. N. Z. J. Med. 7, 294-297 (1977).

19. CLEMMESEN, J.: Steatorrhea arthropericarditica (chyladenectatis): Review and report of case. Acta Med. Scand. 121, 495-524 (1945)

20. COHEN, A.S., E.M. SCHIMMEL, P.R. HOLT, K.J. ISSELBACHER: Ultrastructural Abnormalities in Whipple's Disease. Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y.) 105, 411-414 (1960).

21. COPEMAN, W.S.C.: Textbook of the rheumatic disease: 4. Edition, Edinburgh-London: Livingstone (1970)

22. COX, E.V., S.M. Mc NULTY: Whipple'sche Krankheit mit klinischer Remission durch Ampicillin. Proc. Roy. Soc. Med. 59, 570 (1966)

23. DELCAMBRE, B., J. LUEZ, J. LEONARDELLI, J.C. PARIS, M. MAIRESSE, J.R. d'ESHOUGUES: Les manifestations articulaires de la maladie de Whipple. Sem. Hôp. Paris 50, 847-854 (1974)

24. De PRÀ, M., A.G. MARCHI, R. GATTI, E. BERTOLOTTI: Su di un raro e difficile problema diagnostico-differenziale: enteropatia essudativa primitiva o malattia di Whipple? Minerva pediatrica 20, 1636-1639 (1968)

25. DOBBINS, W.O., J.M. RUFFIN: A light and electron microscopic study of bacterial invasion in Whipple's disease. Amer. J. Path. 51, 225-242 (1967)

26. DORMEYER, H.H., M. REUSS, H. SCHÖNBORN, B. BRAUN: Morbus Whipple als Ursache von Polyarthralgien und rezidivierenden Fieberschüben. Inn. Med. 7, 57-59 (1980)

27. DRUBE, H. CH.: Die Whipplesche Krankheit. Erg. Inn. Med. 12, 605-633 (1959)

28. DRUBE, H. CH., S. WIDGREN: Whipplesche Erkrankung: Klinische und histologische Verlaufsbeobachtung eines erfolgreich mit Antibiotica behandelten Kranken. Schweiz. Med. Wschr. 97, 9-14 (1967)

29. ELSBORG, L., E. GRAVGAARD, N.O. JACOBSEN: Treatment of Whipple's Disease with Sulphamethoxazole-Trimethoprim. Acta Med. Scand. 198, 141-143 (1975)

30. EWERS, H.R., J. GASCH, B. HAMBURGER, H.P. BROUWERS: Endoscopic Documentation of Whipple's Disease. Endoscopy 8, 169-171 (1976)

31. FALCK, J., F.H. FRANKEN, U. BOENIGK: Beitrag zur Whippleschen Erkrankung. Med. Welt 27, 1128-1129 (1976)

32. FEURLE, G.E., G. UTZ, D. KIES, G. AUMÜLLER: Neurologische Manifestation des Morbus Whipple. Schweiz. Med. Wschr. 106, 1642-1646 (1976)

33. FEURLE, G.E., B. DÖRKEN, B. VOLK: Neue Erkenntnisse über den M. Whipple. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 85, 175-178 (1979)

34. FRANCKE, A., H. PIESBERGEN: Zur Diagnostik des Morbus Whipple. Dtsch. Med. Wschr. 105, 180-181 (1980)

35. FRANCKE, A., H. PIESBERGEN, P.R. SCHULZE: Masken des Morbus Whipple - ein Problem der Rheumadiagnostik, dargestellt an zwei Beobachtungen. 92. Tagung der Nordwestdeutschen Gesellschaft für innere Medizin, Februar 1979, Hamburg.

36. FRIČ, P., J. BEPŠÍK, V. BAUDIŠ, J. SOBRA: Das Röntgenbild des Dünndarms bei intestinaler Lipodystrophie und seine Veränderungen während der Dexamethason- und Tetracyclinbehandlung. Z. Gastroenterol. 2, 11-17 (1964)

37. GAERTNER, U., D. PETZOLD, N. HEISIG, P. VOGEL, H.F. OTTO: Endoskopische Befunde bei Morbus Whipple. Dtsch. med. Wschr. 103, 1740-1742 (1978)

38. GLAUBITT, D., H. ULRICH, C. LOZANO-TONKIN: Intestinale Resorptionsstörungen bei exsudativer Enteropathie. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 75, 669-672 (1969)

39. GÖBEL, D.: Intestinale Lipodystrophie (M. Whipple) mit bedrohlicher Verlaufsform. Leber, Magen, Darm 4, 117-122 (1974)

40. GOLD, R.H., F.R. MARGOLIN: Lymphographic Manifestation of Whipple's Disease Simulating Malignant Neoplasm. Radiology 98, 117-118 (1971)

41. GREENBERGER, N.J., C.J. DE LOR, J. FISHER, R.L. PERKINS, T. MURAD, F. KAPRAL: Whipple's disease. Characterization of anaerobic Corynebacteria and demonstration of bacilli in vascular endothelium. Amer. J. Dig. Dis. 16, 1127-1136 (1971)

42. GROLL, A., L.S. VALBERG, J.B. SIMON, D. EIDINGER, B. WILSON, D.R. FORSDYKE: Immunological Defect in Whipple's Disease. Gastroenterology 63, 943-950 (1972)

43. GROSS, J.B., K.A. HUIZENGA, E.E. WOLLAEGER, W.G. SAUER, O.C. DAHLIN, D.C. POWER: Whipple's disease. Report of four cases including two in brothers, with observations on pathologic physiology, diagnosis and treatment. Gastroenterology 36, 65-93 (1979)

44. HAFTER, E.: Morbus Whipple. In: Praktische Gastroenterologie. 5. Aufl., Stuttgart: Thieme 1973, S. 278-280

45. HAUBRICH, W.S., J.H.L. WATSON, J.C. SIERACKI: Unique morphologic features of Whipple's disease. Gastroenterology 39, 454-468 (1960)

46. HEHEMANN, K., A. HEISING: Morbus Whipple im höheren Lebensalter. Leber, Magen, Darm 9, 324-329 (1979)

47. HEILMANN, E., D.B. v. BASSEWITZ, C.J. GARRETT, I.C. NICOLSON: Morbus Whipple, eine klinische Verlaufsbeobachtung. Med. Welt 22, 1889-1891 (1971)

48. HELLWIG, C.A., R.G. WEINER, P.N. WILKINSON: Histochemistry of Whipple's Disease. Arch. Path. 72, 274-279 (1961)

49. HENI, F.: Beschreibung einer eigenartigen Fettresorptionsstörung und des dazugehörigen klinischen Bildes. Klin. Wschr. 19, 56-58 (1940)

50. HOLT, P.R., U.J. ISSELBACHER, C.M. JONES: The Reversibility of Whipple's Disease. New Engl. J. Med. 264, 1335-1339 (1961)

51. ISBELL, R.G., H.C. CARLSON, H.N. HOFFMAN: Roentgenologic-Pathologic Correlation in Malabsorption Syndromes. Am. J. Roentgenol. 107, 158-169 (1969)

52. JONES, F.A., J.W. PAULLEY: Intestinal Lipodystrophy (Whipple's Disease). Lancet 1949 I, 214-216

53. KASPER, H.: Die Vitamin-A-Resorption bei der einheimischen Sprue und beim Morbus Whipple. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 74, 614-616 (1968)

54. KELLY, J.J., B.B. WEISIGER: The Arthritis of Whipple's Disease. Arthr. Rheum. 6, 615-632 (1963)

55. KEREN, D.F., W.R. WEISBURGER, J.H. YARDLEY, W.R. SALVER, R.R. ARTHUR, P. CARACHE: Whipple's disease: demonstration by immunofluorescence of similar antigenes in macrophages from three cases. Johns Hopkins Med. J. 139, 51-59 (1976)

56. KEREN, D.F., I.J. WEINRIEB, M.J. BERTOVICH, F.G. BRADY: Whipple's Disease: No Consistent Mitogenic or Cytotoxic Defect in Lymphocyte Function from Three Cases. Gastroenterology 77, 991-996 (1979)

57. KIRKPATRICK, P.M., S.P. KENT, A. MIHAS, P. PRITCHETT: Whipple's disease: A case report with immunological studies. Gastroenterology 75, 297-301 (1978)

58. KNOX, D.L., T.M. BAYLESS, J.H. YARDLEY, P. CHARACHE: Whipple's disease presenting with ocular inflammation and minimal intestinal symptoms. Johns Hopkins Med. J. 123, 175-182 (1968)

59. KOJECKI, Z.: Malabsorptionsprobleme. In: Aktuelle Berichte aus dem Gebiet der Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. Hrsg. R. Ammon und V. Ritter, Stuttgart: Thieme 1971, S. 36-43

60. LAMBERTY, J., P.Y. VARELA, R.G. FONT, B.W. JARVIS, J. COOVER: Whipple's Disease: Light and Electron Microscopy Study. Arch. Pathol. 98, 325-330 (1974)

61. LASTER, L., T.A. WALDMANN, L.F. FENSTER, J.W. SINGLETON: Albumin Metabolism in Patients with Whipple's Disease. J. clin. Invest. 45, 637-644 (1966)

62. LEJEUNE, E.: Les manifestations articulaires des affections du côlon et de l'intestin grêle. J. Med. Lyon 51, 1811-1815 (1969)

63. LINDERT, M.C., G. PANDOLA, P.J. TAUGHER: Whipple's disease in an American Indian. Marquette Med. Rev. 30, 79-81 (1964)

64. LIE, J.T., J.S. DAVIS: Pancarditis in Whipple's Disease. Electron-microscopic Demonstration of Intracardiac Bacillary Bodies. Amer. J. Clin. Path. 66, 22-30 (1976)

65. LOOSE, D.A.: Zur Whippleschen Krankheit. Chirurg. 42, 313-316 (1971)

66. LUKÁCS, G., S. DOBI, M. SZABO: A Case of Whipple's Disease with Repeated Operations for Ileus and Complete Cure. Acta Hepato-Gastroenterol. 25, 238-242 (1978)

67. MAIRESSE, M.: Contribution à l'étude des manifestations articulaires de la maladie de Whipple. Thèse Médecine, Lille, 1973

68. MARCHE, C., C. DEBRAY, L. BOUQUET: La maladie de Whipple. A propos d'une autopsie. Sem. Hôp. Paris 50, 903-913 (1974)

69. MARTIN, F.F., J. VILSECK, W.O. DOBBINS, C.E. BUCKLEY, M.P. TYOR: Immunological alterations in patients with treated Whipple's disease. Gastroenterology 63, 6-18 (1972)

70. MASSARRAT, R., R. JANZEN, P. SCHMITZ-MOORMANN: Endoskopische Befunde bei Morbus Whipple. Leber, Magen, Darm 7, 52-53 (1977)

71. MAXWELL, J.D., A. FERGUSON, A.M. MC KAY, R.C. IMRIE, W.C. WATSON: Lymphocytes in Whipple's Disease. Lancet 1968 I, 887-889

72. MC ALLISTER, H.A., J.J. FENOGLIO: Cardiac Involvement in Whipple's Disease. Circulation 52, 152-156 (1975)

73. MEYER-BURG, J.: Die Rolle des Lymphgefäßsystems bei Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes. Leber, Magen, Darm 4, 308-312 (1974)

74. MIKSCHE, L.W., S. BLÜMCKE, D. FRITSCHE, K. KÜCHEMANN, H.W. SCHÜLER, K.H. GRÖZINGER: Whipple's Disease: Etiopathogenesis, Treatment, Diagnosis and Clinical Course. Acta Hepato-Gastroenterol. 21, 307-326 (1974)

75. MOORTHY, S., G. NOLLEY, J.A. HERMOS: Whipple's diesease with minimal intestinal involvement. Gut 18, 152-155 (1977)

76. NOLTE, K.: Whipple-Syndrom bei einem Kleinkind. Z. Kinderchirur. 4, 318-322 (1967)

77. OLIVA, H., C. GONZALES CAMPOS, V. NAVARRO, H.H. MOGENA: Two cases of Whipple's disease showing clinical and morphological similarity. Gut 13, 430-437 (1972)

78. OLSEN, W.A.: Resorption und Malabsorption von Vitaminen. Leber, Magen, Darm 7, 169-173 (1977)

79. OTTO, H.F.: Morbus Whipple. Stuttgart: Thieme 1975

80. PAULLEY, J.W.: A case of Whipple's disease (intestinal lipodystrophy). Gastroenterology 22, 128-133 (1952)

81. PHILIPS, R.L., H.C. CARLSON: The roentgenographic and clinical findings in Whipple's disease. Am. J. Roentgenol. 123, 268-273 (1975)

82. PUITE, R.H., H. TESLUK: Whipple's disease. Amer. J. Med. 19, 383-400 (1955)

83. REGAN, P.T.: Konservative Therapie der Malabsorption. Leber, Magen, Darm 7, 201-207 (1977)

84. REINHART, H.L., S.J. WILSON: Malabsorption of fat (intestinal lipodystrophy of Whipple). Amer. J. Path. 15, 483-492 (1939).

85. RIECKEN, E.O.: Einheimische Sprue und Morbus Whipple. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 85, 44-51 (1979)

86. ROMANUL, F.C.A., J. RADVANY, R.K. ROSALES: Whipple's disease confined to the brain: a case studied clinically and pathologically. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. 40, 901-903 (1977)

87. ROSE, A.G.: Mitral stenosis in Whipple's disease. Thorax 33, 500-503 (1978)

88. RUFFIN, J.M., S.M. KURTZ, W.M. ROUFAIL: Intestinal lipodystrophy (Whipple's disease) - the immediate and prolonged effect of antibiotic therapy. J. Amer. Med. Ass. 195, 476-480 (1966)

89. RUTISHAUSER, E., F. BORER: Cellules histiocytaires PAS-positives dans la maladie de Whipple. Schweiz. Med. Wschr. 89, 397-441 (1959)

90. RUTISHAUSER, E., A. DE WECK: Reticulo-endothéliose cutaneé dans la maladie de Whipple. Dermatologica (Basel) 115, 338 (1957)

91. SAHI, J., G. KNAPPE, M. LÜNING, G. WERNER: Intra vitam Befunde bei Lipodystrophia intestinalis (M. Whipple). Dtsch. Gesundh.-Wes. 26, 2396-2398 (1971)

92. SCHATZKI, S.C.: Whipple's Disease. Roentgenologic Findings, Including Those of an Eight-Year-Remission. Radiology 75, 908-913 (1960)

93. SCHLIEP, G., W. MÜLLER, H.E. SCHAEFER, R. SCHRÖDER, CH. PASSARGE, I. SEIDENFADEN: Morbus Whipple. Fortschr. Neurol. Psychiat. 47, 167-208 (1979)

94. SCHMITT, W., H. BECKER, D. PLATT, G. BENEKE: Intestinale Lipodystrophie (M. Whipple). Med. Welt 47, 2571-2576 (1966)

95. SCHMITZ, K.D.: Lipodystrophia intestinalis (Morbus Whipple). Zbl. Chir. 1965, 444-447

96. SCHÖNER, E.: Röntgenbefunde bei Whipplescher Erkrankung. Fortschr. Röntgenstr. 117, 663-667 (1972)

97. SHERRIS, J.C., C.E. ROBERTS, R.L. PORUS: Microbiological studies of intestinal biopsies taken during active Whipple's disease. Gastroenterology 48, 708-710 (1965)

98. SIERACKI, J.C.: Whipple's disease - observation on systemic involvement. A.M.A. Arch. Pathol. 66, 464-468 (1958)

99. STOUPEL, N., G. MONSEU, A. PARDOE, R. HEIMANN, J.J. MARTIN: Encephalitis with myoclonus in Whipple's disease. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 32, 338-343 (1969)

100. SUGARMAN, M.H., O. BIGMAN, T.L. JARKOWSKI: Whipple's disease. Report of a Case in a Negro Woman Diagnosed by Transoral Jejunal Biopsy. J. Amer. Med. Ass. 174, 2192-2195 (1960)

101. SWASH, M., M.S. SCHWARTZ, M.J. VANDENBURG, D.J. POLLOCK: Myopathy in Whipple's disease. Gut 18, 800-804 (1977)

102. TANNER, E., H. BOSSECKERT, Ch. FRITZE, K. SEIDEL: Gelenkerscheinungen bei intestinalen Erkrankungen. Dtsch. Gesundh.-Wes. 32, 529-533 (1977)

103. TAURIS, P., J. MOESNER: Whipple's disease. Clinical and Histopathological Changes during Treatment with Sulfamethoxazole-Trimethoprim. Acta Med. Scand. 204, 423-427 (1978)

104. TESLER, M.A., M.H. WITTE, F.F. BECKER, A.E. DUMONT: Whipple's disease: identification of circulating Whipple cells in thorace duct lymphe. Gastroenterology 48, 110-117 (1965)

105. TRIER, J.S., P.C. PHELPS, S. EIDELMAN, C.E. RUBIN: Whipple's disease: light and electron microscope correlation of jejunal mucosal histology with antibiotic treatment and clinical status. Gastroenterology 49, 684-707 (1965)

106. TOWNSEND, W.E.: Morbus Whipple - ein Fall nicht diagnostizierter Malabsorption mit tödlichem Ausgang. Leber, Magen, Darm 7, 137-139 (1977)

107. TYTGAT, G.N., J.L. HOOGENDIJK, D. AGENANT, P.Th. SCHELLEKENS: Etiopathogenetic Studies in a Patient with Whipple's Disease. Digestion 15, 309-321 (1977)

108. VINCENT, G., J. SAOUT: A propos de la maladie de Whipple. Rev. Rhum. 35, 139-142 (1968)

109. WENZ, W., R. SCHOLZ, J. PREISCHKAT: Röntgendiagnostik der Enteritis regionalis (M. Crohn). Therapiewoche 29, 134-142 (1979)

110. WHIPPLE, G.H.: A hitherto undescribed disease characterized anatomically by deposits of fat and fatty acids in the intestinal and mesenteric lymphatic tissues. Bull. Johns Hopk. Hosp. 18, 382-391 (1907)

111. WIDGREN, S., R. BERGOZ, J.-P. DESPONT: Maladie de Whipple: difficultés du diagnostic par biopsie ganglionnaire. Schweiz. Med. Wschr. 102, 792-798 (1972)

Nachtrag:

112. FLEISCHMANN, R., W. SCHLOTE, H. SCHOMERUS, H. WOLBURG, W.-L. CASTRILLON-OBERNDORFER, H. HOENSCH: Kleinknotige Leberzirrhose mit ausgeprägter portaler Hypertension als Folge einer Vitamin-A-Intoxikation bei Psoriasis-Behandlung. Dtsch. med. Wschr. 102, 1637-1640 (1977)

113. MILLS, P., I. MORE, A. DICK, R. HOLDEN, G. WATKINSON: Serial light and electron microscopy of intestinal mucosa in Whipple's disease. Gut 18, A 970 (1977).

Herrn Professor Dr. W. Dölle danke ich für sein Entgegenkommen bei der Abfassung der Arbeit.

Ganz besonders herzlich bedanke ich mich bei Herrn Dr. W.L. Castrillón-Oberndorfer für seine großzügige und hilfreiche Unterstützung und Beratung bei der Durchführung dieser Arbeit.

LEBENSLAUF

Am 16.1.1944	wurde ich, Hannelore Else Charlotte Drumm-Westhäusler, geb. Westhäusler, als Tochter des Bundesbahnoberamtsrates Hans Westhäusler und seiner Ehefrau Charlotte geborene Pomplun in Kolberg (Pommern) geboren.
Von 1950 bis 1954	besuchte ich die Volksschule in Heimboldshausen (Werra).
Von 1954 bis 1956	war ich Schülerin des Realgymnasiums Heringen (Werra).
Von 1956 bis 1963	besuchte ich das Staatliche Mathematisch-Naturwissenschaftliche Gymnasium in Landstuhl (Pfalz), wo ich die Reifeprüfung ablegte.
Von 1963 bis 1964	studierte ich an der Universität des Saarlandes in Saarbrücken Germanistik und Romanistik.
Von 1969 bis 1976	studierte ich an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen Medizin.
Am 9.1.1976	bestand ich das Staatsexamen.
Von 1976 bis 1977	leistete ich am Kreiskrankenhaus Sulz auf der Inneren und Chirurgischen Abteilung die Medizinalassistentenzeit ab; anschließend war ich dort
bis 30.6.1980	als Assistenzärztin auf der Inneren und Chirurgischen Abteilung tätig.
Seit 1964	bin ich mit dem Reallehrer Gerhard Drumm verheiratet.
1964	wurde unsere Tochter Dorothea
1966	unser Sohn Christian und
1977	unsere jüngste Tochter Constanze geboren.

Offsetdruck Spengler
Lessingstraße 4 · 7401 Neustetten 1
Telefon (07472) 22145